TOXICOLOGIE D'URGENCE
TRAITEMENT DE L'INTOXICATION PAR LE CYANURE

Bulletin d'information toxicologique, vol. 13, no 2 avril 1997
http://www.ctq.qc.ca/avril97tox.html

INTRODUCTION

L'intoxication par le cyanure existe depuis des siècles sinon des millénaires puisqu'elle est susceptible de se produire suite à l'ingestion de certaines plantes comme l'amande amère, le manioc, les haricots de Java ; les noyaux d'abricots, de prunes, de cerises. L'ère industrielle a entraîné un accroissement important de l'utilisation des sels de cyanure notamment en métallurgie. Enfin, l'utilisation de plus en plus répandue de matériaux synthétiques et de polymères a entraîné un risque accru d'exposition au cyanure à la suite de combustion de ces produits.

L'intoxication par le cyanure peut être aiguë ou chronique et peut survenir dans diverses circonstances:

· Intoxication aiguë
· Exposition accidentelle en milieu de travail;
· Incendie;
· Ingestion volontaire
· Intoxication chronique
· Ingestion de plantes cyanogènes (ex. le manioc);
· Exposition occupationnelle

Les mécanismes responsables de la toxicité du cyanure au niveau tissulaire sont connus depuis plusieurs décennies. De même, l'effet protecteur de la méthémoglobine à cause de son affinité pour l'ion cyanure a été démontré vers 1930. De là, la mise au point de protocoles de traitement à l'aide de substances méthémoglobinisantes, notamment le nitrite d'amyle et le nitrite de sodium. Par ailleurs, la toxicité inhérente de ces substances et les risques liés à la méthémoglobinémie étaient aussi bien connus. L'utilisation du thiosulfate de sodium remonte aussi au début du siècle. Sa capacité de convertir le cyanure en une substance atoxique. Le thiocyanate en fait un complément important dans le traitement de l'intoxication au cyanure.
En Amérique du Nord, seule la trousse Cyanide Antidote Package (Taylor) contenant le nitrite d'amyle, le nitrite de sodium et le thiosulfate de sodium est disponible. Celle qui était distribuée par Eli Lilly n'est plus disponible au Canada. C'est pourquoi, au Québec, le CTQ en assume l'importation et la distribution. Il est cependant essentiel de noter que cette approche thérapeutique, loin d'être universelle, se limite à quelques pays (USA, Canada, Australie) et n'a jamais fait l'objet d'études cliniques contrôlées.

Son utilisation présente plusieurs limitations tant sur le plan efficacité qu'innocuité surtout lorsque le diagnostic est incertain ou, dans un contexte d'incendie, lorsqu'une intoxication mixte (cyanure et monoxyde de carbone) peut survenir.
L'incertitude au niveau du diagnostic peut être reliée soit à l'absence d'histoire documentée d'exposition au cyanure, soit au fait que la symptomatologie n'est pas pathognomonique.

Par exemple, dans une industrie où des gaz d'acide cyanhydrique sont susceptibles de se dégager ou, qui implique la manipulation de dérivés du cyanure, tout malaise significatif chez un ou des travailleurs peut être interprété comme une intoxication au cyanure. L'administration du contenu de la trousse Taylor en cas d'erreur de diagnostic, peut avoir des conséquences non négligeables chez ces travailleurs puisqu'elle entraîne la production d'une méthémoglobinémie de plus de 10%. Par exemple, un patient souffrant d'insuffisance coronarienne aiguë pourrait voir son état s'aggraver dans de telles circonstances.

Dans les cas d'incendie où l'on risque de retrouver des émanations de monoxyde de carbone et de cyanure, le risque est encore plus grand. En effet, le monoxyde de carbone (CO) entraîne la production de carboxyhémoglobine. L'addition de méthémoglobine dans un tel cas ne peut qu'aggraver la situation. C'est pourquoi, en pratique, la trousse Taylor n'est pas utilisée dans de telles circonstances. Parmi les autres thérapies suggérées, on note:

· L'oxygène à pression atmosphérique ou hyperbare;
· Le dicobalt édétate (Kelocyanor®) utilisé notamment en Europe;
· L'hydroxocobalamine (Cyanokit®) développée et utilisée particulièrement en France

AVANTAGES DU TRAITEMENT PAR L'HYDROXOCOBALAMINE

L'hydroxocobalamine est la forme naturelle de la vitamine B12 (OHB12). Elle agit dans l'intoxication au cyanure en remplaçant un groupement hydroxyle de sa molécule par un groupement cyano, produisant ainsi de la cyanocobalamine qui est éliminée dans l'urine. Une molécule de OHB12 fixe une molécule de cyanure, d'où la nécessité d'utiliser de fortes doses d'hydroxocobalamine. L'efficacité thérapeutique du OHB12 lors de l'intoxication au cyanure a été démontrée dans diverses conditions expérimentales et cliniques:

· Intoxication d'un travailleur exposé au propionitrile. Band 1986.
· Toxicocinétique du cyanure et du OHB12 dans sept cas d'intoxication au cyanure et un cas mixte cyanure/monoxyde de carbone. Band 1989.
· Prévention de l'intoxication au cyanure lors d'administration de nitroprussiate de sodium. Cottrell, 1978.
· Dix patients intoxiqués au cyanure et traités à l'aide de la trousse Cyanokit ont été rapportés dans la littérature entre 1970 et 1984. Hall 1987.
· Toxicocinétique du cyanure et efficacité du OHB12 chez des gros fumeurs volontaires. Forsyth, 1993.

Effets secondaires

Les seuls effets secondaires rapportés lors d'études cliniques furent une coloration rosée transitoire de la peau, des muqueuses et de l'urine ; un cas d'acné transitoire ; un cas d'urticaire et un cas d'œdème de Quincke.
La concentration actuelle de vitamine B12 dans les préparations commerciales exigerait l'administration de 4-6 l de solution. C'est pourquoi la compagnie Lipha-Santé a mis au point une trousse anticyanure contenant 5 g (2 x 2,5 g) d'hydroxocobalamine.

Indications

· Intoxication aiguë au cyanure après exposition à l'acétonitrile, au propionitrile, au cyanure de potassium ou de sodium, à l'acide cyanhydrique, par inhalation, ingestion ou contact cutané.
· En prophylaxie, lors d'infusion de nitroprussiate de sodium.

SYMPTOMATOLOGIE DE L'INTOXICATION AU CYANURE

En cas d'ingestion, de l'irritation au niveau de la bouche et de la gorge apparaît. Douleurs épigastriques.
La vitesse d'apparition des symptômes après inhalation, ingestion ou contact cutané dépend de la présentation physico-chimique du cyanure, de la concentration et de la durée d'exposition.

Symptômes précoces : anxiété, céphalée, vertiges, confusion, palpitations, hyperventilation. Ces signes peuvent évoluer rapidement vers l'agitation, le coma, l'hypotension, la bradycardie, les convulsions, l'arrêt respiratoire et le décès en quelques minutes s'il s'agit d'une intoxication sévère.
Dans les cas moins sévères, les premiers symptômes pourront être suivis de:

· Bradycardie et hypotension parfois précédées d'une phase de tachycardie et d'hypertension
· Tachypnée et hyperpnée qui peuvent évoluer vers la dépression respiratoire et l'apnée
· Agitation, coma et convulsions
· Acidose métabolique (acidose lactique) avec trou anionique

N.B. La présence de signes d'hypoxémie sans cyanose doit nous faire penser à la possibilité d'une intoxication au cyanure.

TRAITEMENT GÉNÉRAL

Maintien des fonctions vitales

· Évaluer la fonction respiratoire.
· Éviter la respiration artificielle bouche à bouche, car il y a risque de s'intoxiquer avec l'air expiré. Utiliser un tube avec valve à sens unique ou un ballon-masque.
· Administrer de l'oxygène à 100%.
· Se tenir prêt à une intubation endotrachéale si nécessaire.
· Maintenir la tension artérielle par l'administration de liquide et d'agents vasopresseurs, si nécessaire.

Convulsions

· En cas de convulsions, diazépam 5-10 mg i.v. en bolus, suivi de doses répétées aux 15 minutes si nécessaire pour une dose maximale de 30 mg. Enfants, 0,25 à 0,40 mg/kg par dose jusqu'à un maximum de 10 mg par dose. En l'absence de réponse adéquate, diphénylhydantoïne ou phénobarbital.
Arythmies
· Traiter selon les protocoles usuels.

Acidose métabolique

· Administrer bicarbonate de sodium 1,0 mEq/kg i.v.

Décontamination

Respiratoire
· Retirer la victime du site de l'intoxication en utilisant les précautions nécessaires pour éviter l'exposition des secouristes.

Cutanée
· Nettoyer la peau avec beaucoup d'eau. Porter des gants pour protéger le personnel soignant ou les secouristes.

Orale
· Ne pas faire vomir si ingestion. Un lavage gastrique peut être utile pour retirer une partie du toxique de l'estomac.
· Après le lavage gastrique, administrer 30 à 100 g de charbon superactivé chez l'adulte ou 15 à 30 g chez l'enfant.

TRAITEMENTS ANTIDOTIQUES
UTILISATION DU NITRITE D'AMYLE DANS LE TRAITEMENT DE L'INTOXICATION AIGUË AU CYANURE

N.B. Le nitrite d'amyle peut être employé avec l'une ou l'autre des trousses d'antidotes disponibles. Il est inclus dans le Cyanide Antidote Package® mais pas dans le Cyanokit®. Dans ce cas, il doit être acheté séparément.

Indication clinique

Le nitrite d'amyle est utilisé depuis plusieurs années comme traitement d'urgence dans les intoxications sévères au cyanure. L'objectif thérapeutique était d'entraîner la formation de méthémoglobine. La méthémoglobine ainsi formée se combine au cyanure pour produire de la cyanméthémoglobine, dérivé non toxique qui est alors excrété. Cependant, des études réalisées chez des volontaires ont démontré, soit une absence de production de méthémoglobine, soit une élévation de la méthémoglobinémie de 1,4 à 6% (moyenne de 3,45%). Ce mécanisme ne peut donc, à lui seul, justifier l'administration de ce médicament lors d'intoxications aiguës au cyanure.

Cependant, diverses études chez l'animal ont démontré un effet protecteur du nitrite d'amyle sur les complications cardio-vasculaires précoces et les décès provoqués par l'ingestion orale de sels de cyanure ou l'inhalation d'acide cyanhydrique.

L'étude la plus convaincante, à cet égard, a été publiée en 1985 par J.A. Vick et H.A. Froehlich des laboratoires du FDA. Cette étude fut réalisée chez le chien beagle. Les perturbations cardio-vasculaires et la dépression respiratoire produites par l'administration i.v. de cyanure de sodium furent corrigées chez 24 des 30 chiens par l'administration de nitrite d'amyle. Comme les taux de méthémoglobine n'ont pas augmenté, les auteurs émettent l'hypothèse que le nitrite d'amyle agirait alors en contrant l'effet vasoconstricteur initial du cyanure.

Aucune étude clinique n'a été en mesure à ce jour de documenter cet effet thérapeutique, en raison des difficultés inhérentes à l'évaluation d'un médicament dans de telles circonstances.
Compte tenu du niveau élevé de mortalité et de morbidité relié à l'intoxication aiguë sévère au cyanure, l'utilisation du nitrite d'amyle demeure recommandée dans de tels cas à l'intérieur des mesures de premiers soins. Les critères d'administration sont : le coma, la mydriase fixe et la détérioration des fonctions respiratoires et cardio-vasculaires.

Mode d'administration

Si le malade respire spontanément, une ampoule est brisée et placée à proximité du nez et de la bouche durant 30 secondes à chaque minute. Une nouvelle ampoule est utilisée à toutes les 3 minutes.

Si le malade ne respire pas spontanément, l'ampoule de nitrite d'amyle peut être placée à l'intérieur du masque ou à la prise d'air de l'Ambu.
Ce traitement ne modifie en rien la nécessité de recourir aux autres antidotes (hydroxocobalamine, nitrite de sodium, thiosulfate de sodium).

PROTOCOLE D'ADMINISTRATION DU CYANIDE ANTIDOTE PACKAGEÒ

Contenu

Chaque trousse Cyanide Antidote PackageÒ contient :
· 12 ampoules de nitrite d'amyle, USP, 0,3 ml pour inhalation
· 2 ampoules de nitrite de sodium, USP, pour injection, 300 mg dans 10 ml d'eau stérile
· 2 fioles de thiosulfate de sodium, USP, pour injection, 12,5g dans 50 ml d'eau stérile (le pH est ajusté lors de la fabrication par addition d'acide borique et/ou d'hydroxyde de sodium)
· 1 seringue stérile de plastique jetable 10 ml munie d'une aiguille calibre 22
· 1 seringue stérile de plastique jetable 60 ml
· 1 aiguille jetable stérile calibre 20
· 1 1tube pour l'estomac
· 1 seringue 60 ml non stérile
· 1 tourniquet

Indications générales

Traitement d'urgence des intoxications par les cyanures minéraux ou organiques :
· Cyanure d'hydrogène (gaz)
· Acide cyanhydrique (liquide)
· Sels de cyanure (ex: calcium, sodium, potassium)
· Dérivés cyanogènes (ex: fluorures, iodures, bromures, chlorures)
· Nitriles (ex: acrylonitrile, acétonitrile) moins toxiques

Mécanisme d'action

Le nitrite de sodium réagit avec l'hémoglobine pour former la méthémoglobine. Cette dernière retire les ions cyanures des tissus et se lie avec eux pour former la cyanméthémoglobine qui est relativement peu toxique. Le thiosulfate de sodium, pour sa part, transforme le cyanure en thiocyanate, probablement par l'intermédiaire d'un enzyme nommé le rhodanèse.

Le mécanisme peut être exprimé par les réactions chimiques suivantes :
$NaNO_2$ + Hémoglobine = Méthémoglobine
HCN + Méthémoglobine = Cyanméthémoglobine
$Na_2S_2O_3$ + HCN + O = HSCN

Le nitrite de sodium et le thiosulfate de sodium administrés par injection intraveineuse, un après l'autre (nitrite de sodium suivi par thiosulfate de

sodium) peuvent détoxifier environ 20 fois la dose létale de cyanure de sodium chez le chien et sont efficaces même après arrêt respiratoire. Les chances de succès du traitement sont très bonnes aussi longtemps qu'il n'y pas d'arrêt cardiaque.

Précautions

Le nitrite d'amyle et le nitrite de sodium administrés en doses excessives peuvent tous deux entraîner un niveau dangereux de méthémoglobinémie et causer le décès. Les quantités disponibles dans la trousse Cyanide Antidote PackageÒ ne sont pas excessives pour un adulte. Les doses pour enfants doivent être calculées en fonction de la surface corporelle ou du poids et être ajustées de façon à éviter la formation excessive de méthémoglobine.
Si des signes de méthémoglobinémie excessive se manifestent (i.e., coloration bleue de la peau et des muqueuses, vomissements, choc et coma), administrer 1 à 2 mg/kg I .V. d'une solution de bleu de méthylène 1% sur une période de 5 à 10 minutes. Répéter après 1 heure si nécessaire.
L'inhalation d'oxygène et la transfusion de sang entier frais devraient être considérées.

Posologie et administration

Casser une ampoule de nitrite d'amyle, une à la fois, dans un tampon de gaze ou un mouchoir et la tenir devant la bouche du patient pendant 30 secondes, suivi par une pause de 30 secondes, puis appliquer à nouveau le nitrite d'amyle jusqu'à ce que le nitrite de sodium puisse être administré. Il est important d'interrompre l'administration du nitrite d'amyle toutes les 30 secondes puisqu'un usage continu pourrait empêcher une oxygénation adéquate du patient Si le malade ne respire pas spontanément, l'ampoule de nitrite d'amyle peut être placée à l'intérieur du masque ou à la prise d'air de l'Ambu.

Cesser l'administration de nitrite d'amyle et administrer 300mg (10 ml d'une solution 3%) de nitrite de sodium I.V. avec un débit de 2,5 à 5,0 ml/minute. La dose recommandée de nitrite de sodium pour les enfants est de 6 à 8 mL/m2 (environ 0,2 ml/kg de poids corporel) mais elle ne doit pas excéder 10 ml. Immédiatement après l'administration du nitrite de sodium, injecter 12,5g (50 ml d'une solution à 25%) de thiosulfate de sodium, pour un adulte. La posologie pour les enfants est de 7g/m2 de surface corporelle, mais la dose ne doit pas excéder 12.5g. La même aiguille et la même veine peuvent être utilisées.

Si le cyanure a été ingéré, un lavage gastrique devrait être débuté le plus tôt possible, mais cette manoeuvre ne doit pas retarder l'administration des antidotes décrits ci-dessus. Le lavage peut être effectué par une troisième personne - médecin ou infirmière, si une personne est disponible. Il est essentiel d'agir rapidement sans attendre des résultats de tests diagnostics positifs.
Le patient devrait être étroitement surveillé pour une période minimale de 24 à 48 heures. Si des signes d'intoxication réapparaissent, les injections de nitrite de sodium et de thiosulfate de sodium devraient être répétées, mais la dose de

chaque produit devrait être la moitié de la dose originale. Même si le patient semble parfaitement bien, la médication peut être administrée pour des raisons prophylactiques, 2 heures après les premières injections.
Si le patient ne respire pas spontanément mais que le pouls est palpable, il faut d'abord assurer la respiration artificielle. On ne doit pas attendre la reprise de la respiration spontanée avant d'administrer le nitrite d'amyle. Le tampon de gaze ou le mouchoir contenant le nitrite d'amyle doit être placé sous le nez du patient, car il peut hâter la reprise des mouvements respiratoires. Les injections décrites ci-dessus doivent être effectuées dès que des signes de respiration spontanée apparaissent.

PROTOCOLE D'UTILISATION DU CYANOKIT®

Mise en garde

· Ce produit contient des sulfites et peut causer ou aggraver une réaction anaphylactique chez les personnes hypersensibles.
· Une réaction allergique peut aussi survenir chez les personnes allergiques B l'hydroxocobalamine, B la cyanocobalamine ou B la vitamine B12.

Indications générales

Traitement d'urgence des intoxications par les cyanures minéraux ou organiques.
· Cyanure d'hydrogène (gaz)
· Acide cyanhydrique (liquide)
· Sels de cyanure (ex: calcium, sodium, potassium).
· Dérivés cyanogènes (ex: fluorures, iodures, bromures, chlorures)
· Nitriles (ex: acrylonitrile, acétonitrile) moins toxiques.

Indications cliniques

Indication absolue : Exposition connue et malade symptomatique

Étourdissements, rougeur de la peau, céphalées, agitation, palpitations puis: stupeur, coma, tachycardie, tachypnée, convulsions, bradycardie, hypotension, apnée, œdème pulmonaire et décès.

Indications relatives : Exposition présumée et malade symptomatique
Ceci s'applique particulièrement à un malade qui présente des signes sévères d'hypoxémie en absence de cyanose.

Mode d'emploi
Posologie
Avant d'administrer Cyanokit® 2,5 g, il est nécessaire de définir la posologie de la dose initiale, qui est de 70 mg/kg, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant.
La dose initiale chez l'adulte est en général de 5 g d'hydroxocobalamine, mais

elle peut être répétée une ou deux fois selon la gravité de l'état clinique du patient.

Procédure d'administration

Dans un premier temps, il est nécessaire de diluer le lyophilisât d'un flacon (soit 2,5 g) dans 100 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9% (fournie dans le kit), introduits dans le flacon à l'aide du matériel de transfert. Le mélange, obtenu après agitation énergique, peut être conservé pendant 4 heures.

La dose initiale chez l'adulte est de 5 g, soit 2 flacons, qui devront être administrés l'un à la suite de l'autre par perfusion rapide de 15 minutes (soit 25 à 30 minutes au total).

Les doses supplémentaires requises par la gravité du tableau clinique seront perfusées par voie intraveineuse plus lente, de l'ordre de 30 minutes à 2 heures.

Bibliographie

· Cottrell JE, Casthely P, Brodie JD et al. (1978) Prevention of nitroprusside induced cyanide toxicity with hydroxocobalamin. N Engl J Med 298:809-811.
· Danel V, Barriot P (1993) Les intoxications aiguës. Arnette, Paris, p. 235-249.
· Ellenhorn MJ, Barceloux DG (1988) Medical toxicology. Elsevier, p. 829-835.
· Forsyth JC, Mueller PD, Becker CE et al (1993) Hydroxocobalamin as a cyanide antidote : Safety, efficacy and pharmacokinetics in heavily smoking normal volunteers. Clin Toxicol 31:277-294.
· Forsyth JC, Becker CE, Osterloh J et al (1992) Hydroxocobalamin as a cyanide antidote : Safety, efficacy and pharmacokinetics in heavy smokers. Vet Hum Toxicol 34:338.
· Hall AH, Rumack BH (1987) Hydroxocobalamin/sodium thiosulphate as a cyanide antidote. J Emerg Med 5:115-121.
· Haddad, Winchester (1990) Clinical management of poisoning and drug overdose. Saunders, p. 1103-1111.
· Hurlbut K, Tong T, Sullivan JB (1992) Pharmacotherapy of hazardous materials toxicity in Hazardous materials toxicology. J.B. Sullivan ed, p. 405-414.
· Kerns WP, Kirk MA in Goldfrank's (1994) Toxicological Emergencies. Appleton and Lange, p. 1215-1227.
· Meredith TJ, Jacobsen D, Hains JA, Berger JC, van Heijst ANP (1993) Antidotes for poisoning by cyanide. IPCS/CEC Evaluation of antidotes, Series 2 p. 43-64 and 95-128.
· Poisindex - Micromedex Inc. Cyanide treatment - Cyanide antidote kit.
· Sullivan JB, Krieger GR (1992) Hazardous materials toxicology. William and Wilkins, p. 707-710.
· Vick JA, Froehlich HA (1985) Studies on cyanide poisoning. Arch Int Pharmacodym 273:314-322.